

## Verfügbarkeit von Hydrocortone

Nachtrag zum Endogramm vom Mai 2017:

Hydrocortone 20 mg ist in 30 Stück Packungen wieder verfügbar (grüne Box).

## Molekularbiologische Untersuchungen: Das „genetische Alphabet“ in der Endokrinologie

### FAMILIÄRE ISOLIERTE HYPOPHYSENADENOME (Familial isolated pituitary adenoma – FIPA)

#### 1. Pathophysiologie und klinische Bedeutung

Hypophysenadenome sind nicht so selten vorkommende, aber in der Mehrzahl der Fälle gutartige Tumoren des Gehirns (15% aller intrakraniell wachsenden Tumoren), wobei sporadische und familiäre (hereditäre) Formen der Erkrankung zu beobachten sind. Hereditäre Formen können auf Mutationen (pathogenen Varianten) im Gen des AIP (Aryl Hydrocarbon Receptor Interacting Protein) beruhen oder im Rahmen einer Multiplen Endokrinen Neoplasie 1 (Mutationen im MEN1-Gen; vergleiche Genetisches Alphabet MEN1) auftreten. Die Mehrzahl der PatientInnen erkrankt zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr.

Eingeteilt werden die Hypophysenadenome einerseits nach der Größe in Mikroadenome (< 1 cm) und Makroadenome (> 1cm) bzw. auch nach ihrer Fähigkeit, Hormone zu produzieren und zu sezernieren.

Hypophysenadenome, die keine Hormone produzieren werden als „hormoninaktiv“ bezeichnet, in der Gruppe der „hormonaktiven“ Tumore, die mehr als 50% ausmachen, wird wie folgt unterschieden:

- Prolaktin-sezernierend (Prolaktinom)
- hGH- sezernierend (Wachstumshormon, Akromegalie)
- ACTH- sezernierend (adrenocorticotropes Hormon, Morbus Cushing)
- LH , FSH-sezernierend (Luteinisierendes-, Follikelstimulierendes Hormon) sowie

- 
- TSH- sezernierend (Thyroidea stimulierendes Hormon, TSH-om).

Welche Mechanismen zur gesteigerten Proliferation und damit zur Tumorformation der Drüsenzellen führen, ist noch weitgehend ungeklärt und wird intensiv erforscht.

## **2. Symptomatik und klinische Diagnostik**

Durch ihr verdrängendes Wachstum können sich Hypophysentumoren beispielsweise durch eine Einschränkung des Gesichtsfeldes (bitemporale Hemianopsie) und häufig auch durch Kopfschmerzen bemerkbar machen. Kommt es zu einer Kompression des III. Ventrikels, kann ein Hydrozephalus entstehen. Auch Hirnnerven wie der Nervus oculomotorius (Augenmuskelnerv) und die ersten zwei Äste des Nervus trigeminus, der Nervus ophthalmicus und der Nervus maxillaris können durch das Wachstum des Adenoms geschädigt werden und zu Sehstörungen bis zum Erblinden bzw. Schielen führen.

Vor allem aber können auch die vom Hypophysenadenom sezernierten Hormone eine entsprechende Symptomatik bewirken. Prolaktin führt zu einer Galaktorrhoe und sekundären Amenorrhoe, Somatotropin zu Akromegalie (bzw. bei Krankheitsbeginn vor Schluss der Epiphysenfuge: Gigantismus, Riesenwuchs), ACTH zu einem Morbus Cushing.

Hormoninaktive Adenome werden aufgrund der fehlenden (Neben)Wirkungen der Hormone häufig erst später detektiert und sind bei Erstdiagnose somit meist größer. Typischerweise kann bei großen hormoninaktiven Hypophysentumoren eine Verminderung oder ein Ausfall einer oder mehrerer hypophysärer Achsen beobachtet werden, und es kommt z.B. zur sekundären Nebenniereninsuffizienz durch fehlendes ACTH, zur zentralen Hypothyreose oder zu hypogonadotropem Hypogonadismus.

Die Diagnostik erfolgt über Hormonbestimmungen im Blut, Funktionstests, MRI der Hypophyse bzw. Histologie und Genetik.

## **3. Genetische Diagnostik - AIP**

### **3.1. Vererbung und Häufigkeit**

Hereditäre isolierte Hypophysenadenome, die auf pathogenen Varianten (Mutationen) von AIP beruhen, werden autosomal dominant vererbt. Das bedeutet, dass Kinder von PatientInnen, die AIP-MutationsträgerInnen sind, eine 50%ige Wahrscheinlichkeit haben, ebenfalls TrägerInnen dieser pathogenen Variante zu sein und an einem Hypophysenadenom zu erkranken.

Wie hoch aber die Penetranz ist, wird kontroversiell (15-30%, in einzelnen Familien auch höher) diskutiert, gleiches gilt für die Genotyp/Phänotyp-Korrelation.

Schöfl C et al zeigten, dass in einem Kollektiv von unter 30-jährigen PatientInnen mit Akromegalie bei 5,5% eine pathologische Variante (Mutation) im AIP-Gen detektiert werden konnte. Lag keine positive Familienanamnese vor, waren nur 2,3% der PatientInnen von diesem Gendefekt betroffen. Wie hoch der Prozentsatz von AIP-Mutationsträgern in PatientInnen mit Hypophysenadenomen mit positiver

Familienanamnese tatsächlich ist, wird unterschiedlich eingeschätzt und liegt bei jungen PatientInnen mit GH-produzierenden Hypophysenadenomen (Somatotropinomen) höher als bei anderen hormonaktiven bzw. hormoninaktiven Adenomen.

Einige Studien weisen darauf hin, dass PatientInnen mit AIP-Mutationen eher hormonproduzierende Tumoren mit höherer Aggressivität aufweisen und eher eine chirurgische Sanierung benötigen.

### 3.2. Indikationen für eine molekulargenetische AIP-Diagnostik

Der Vollständigkeit halber sei hier erwähnt, dass Hypophysenadenome auch im Rahmen eines MEN1 - Syndroms (siehe genetisches Alphabet Multiple Endokrine Neoplasie 1) auftreten können und dann eine entsprechende Genotypisierung des MEN1- oder MEN4-Gens in Betracht gezogen werden muss.

**Tabelle 1: Molekulargenetische Analysen bei Hypophysenadenomen**

Gen	Methode und Mutationsdetektionsrate	Lokus	OMIM	Klinische Diagnose
<b>AIP</b>	<b>Sequenzanalyse:</b> ~ 90% <b>MLPA:</b> ~ 10%	<b>11q13.2</b>	<b>605555</b>	Familiäre isolierte Hypophysenadenome Akromegalie
<b>MEN1</b>	<b>Sequenzanalyse</b> ~ 95% <b>MLPA:</b> 1-4%	<b>11q13.1</b>	<b>131100</b>	MEN1 - Tumoren: Nebenschilddrüse, Gastrointestinaltrakt, Hypophyse

Ziel der genetischen Analyse ist es, zwischen sporadischen und erblichen Tumoren zu unterscheiden und bei asymptomatischen Mitgliedern entsprechender Familien durch eine prädiktive Diagnostik die Diagnostik und Prognose von MutationsträgerInnen zu verbessern.

AIP-Genotypisierung ist indiziert bei

- IndexpatientInnen mit einem Hypophysenadenom
  - nach Ausschluß von MEN1, MEN4 oder Carney Complex
  - mit einem weiteren Familienmitglied mit einem Hypophysenadenom
  - diagnostiziert vor dem 18. Lebensjahr (Korbonits et al 2012)
  
- negativer Familienanamnese
  - Hypophysenmakroadenom (< 30 Jahre)
  - Prolaktin oder Wachstumshormon sezernierendes Makroadenom
  
- Verwandte ersten Grades von AIP-MutationsträgerInnen

**Ziel ist es, bei AIP-MutationsträgerInnen ein möglicherweise asymptomatisches Hypophysenadenom möglichst frühzeitig zu erkennen und behandeln zu können. Ein unterschiedliches Ansprechen von AIP-MutationsträgerInnen auf medikamentöse Hypophysenadenom-Therapie wird derzeit in internationalen Studien evaluiert.**

---

### 3.3. Genetische Beratung und Implikationen bei genetischer AIP-Diagnostik

Bevor eine humangenetische Analyse durch eine zuständige, einschlägige FachärztIn veranlasst und im Labor durchgeführt werden kann, sind die PatientInnen entsprechend aufzuklären und zu beraten. Diese humangenetische Beratung muss dokumentiert werden und die PatientInnen haben der Analyse schriftlich zuzustimmen. Das Ergebnis der genetischen Analyse muss in schriftlicher Form mitgeteilt und mit einer genetischen Beratung abgeschlossen werden. Die PatientInnen können die Durchführung der humangenetischen Analyse bzw. die Mitteilung des Ergebnisses zu jedem Zeitpunkt und ohne Angabe von Gründen widerrufen.

#### Nachweis einer AIP-Mutation

- Bestätigung der klinischen Verdachtsdiagnose, Therapie
- Bei asymptomatischen Anverwandten: Systematisches Vorsorgeprogramm

#### Keine AIP-Mutation nachweisbar

- Es liegt kein hereditäres Hypophysenadenom vor
- Bei positiver Familienanamnese
  - es liegt ein anderes hereditäres Syndrom vor
  - es liegt eine pathogene Variante in einem nicht untersuchten Bereich des AIP-Gens (Introns, regulatorischer Bereich) vor
  - die verwendete Methode detektiert nur bereits bekannte und/oder nicht alle Arten von Mutationen
  - Es liegen in der PatientInnen-DNA seltene Polymorphismen vor, die dazu führen, dass ein Allel nicht amplifiziert und daher die entsprechende Mutation nicht detektiert werden kann

### 3.4. Genetischer Befund: Methodik, Inhalt, Interpretation

Das 6 Exons (1233 bp) beinhaltende AIP-Gen (Referenzsequenz: LRG\_460t1) kodiert ein 330 Aminosäuren Protein (molare Masse von 37 kD), das als Tumorsuppressor in Hypophysenzellen und als Ko-Chaperon fungiert. Chaperone sind für die korrekte Faltung komplexer Proteine von Bedeutung.

Die häufigsten pathogenen Varianten (Mutationen) sind Aminosäuresubstitutionen, bewirken eine Verschiebung des Leserahmens und/oder eine Verkürzung des Proteins. Lediglich ca 10% der detektierten Mutationen stellen Deletionen dar. Die Exons und Exon/Intron-Grenzen werden routinemäßig mittels PCR und nachfolgender Sequenzanalyse untersucht, zur Detektion von Deletionen bzw. Duplikationen können kommerziell erhältliche MLPA-Kits (Multiplex Dependent Probe Amplification) verwendet werden, wobei AIP und MEN1 mit dem identen Kit analysiert werden können. Für die Analyse benötigtes Ausgangsmaterial sind 5 ml peripheres EDTA- oder Zitratblut (inklusive einer Einverständniserklärung der PatientInnen).

---

## Literatur

- Schöfl C, Honegger J, Droste M, et al. Frequency of AIP gene mutations in young patients with acromegaly: a registry-based study. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Dec;99(12):E2789-93. doi: 10.1210/jc.2014-2094.
- Formosa R, Vassallo J. Aryl Hydrocarbon Receptor-Interacting Protein (AIP) N-Terminus Gene Mutations Identified in Pituitary Adenoma Patients Alter Protein Stability and Function. Horm Cancer. 2017 Jun;8(3):174-184. doi: 10.1007/s12672-017-0288-3. Epub 2017 Mar 2.
- Formosa R, Borg J, Vassallo J. Aryl hydrocarbon receptor (AHR) is a potential tumour suppressor in pituitary adenomas. Endocr Relat Cancer. 2017 Aug;24(8):445-457. doi: 10.1530/ERC-17-0112. Epub 2017 Jun 25.
- Xekouki P, Azevedo M, Stratakis CA. Anterior pituitary adenomas: inherited syndromes, novel genes and molecular pathways. Expert Rev Endocrinol Metab. 2010 Sep 1;5(5):697-709.
- Korbonits M, Kumar AV. AIP-Related Familial Isolated Pituitary Adenomas. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mefford HC, Stephens K, Amemiya A, Ledbetter N, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017.2012 Jun 21.
- Korbonits M, Storr H, Kumar AV. Familial pituitary adenomas - who should be tested for AIP mutations? Clin Endocrinol (Oxf). 2012 Sep;77(3):351-6. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04445.x.
- Radian S, Diekmann Y, Gabrovská P, et al. Increased Population Risk of AIP-Related Acromegaly and Gigantism in Ireland. Hum Mutat. 2017 Jan;38(1):78-85. doi: 10.1002/humu.23121. Epub 2016 Oct 4.
- Hernández-Ramírez LC, Gabrovská P, Dénes J, et al. Landscape of Familial Isolated and Young-Onset Pituitary Adenomas: Prospective Diagnosis in AIP Mutation Carriers. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Sep;100(9):E1242-54.
- Scherthaner-Reiter MH, Trivellin G, Stratakis CA. MEN1, MEN4, and Carney Complex: Pathology and Molecular Genetics. Neuroendocrinology. 2016;103(1):18-31. doi: 10.1159/000371819. Epub 2015 Jan 9.

**Weitere Informationen über genetische Analysen in Österreich bekommen Sie unter anderem über folgenden Link: [www.oges.at](http://www.oges.at) (Molekulare Endokrinologie)**

**Frau Univ.-Prof. DI Dr. S. Baumgartner-Parzer**

---

## UEMS 3 Grant

Gerne möchten wir auf die Ausschreibung des UEMS 3E Grants hinweisen.

Für Details klicken Sie bitte [hier](#).

„The Exchange in Endocrinology Expertise program will support candidates for an assignment in a leading centre in Endocrinology, Diabetes and Metabolism in Europe. The task will include both clinical practice and research.

Bitte beachten Sie die Einreichungsfrist bis spätestens **1. Dezember 2017!**

Kontakt:

Prof. Anton Luger, MD

Email: [anton.luger@meduniwien.ac.at](mailto:anton.luger@meduniwien.ac.at)

---

## ÖGES-PREISE:

Im Zuge der kommenden Jahrestagung wird die ÖGES wieder Preise vergeben:

FORSCHUNGSFÖRDERUNGSPREIS  
WISSENSCHAFTSPREIS  
YOUNG INVESTIGATOR AWARD  
ÖGES ADRENAL CASE AWARD

Um Einreichungen bis **Sonntag, 31. Jänner 2018** an den Sekretär der Gesellschaft, Herrn Prim. Univ.-Doz. Dr. Vinzenz Stepan, MBA ([vinzenz.stepan@elisabethinen.at](mailto:vinzenz.stepan@elisabethinen.at)) wird gebeten.

Details auf unserer Homepage: <http://www.oeges.at/preise/>

---

## ÖGES - Termine zum Vormerken 2017:

**Herbstfortbildung der OSDG 2017**

10.-11. November 2017, Gleisdorf

<http://www.schilddruesengesellschaft.at/herbstfortbildung2017>

**Update Gastroenterologie und Stoffwechsel**

09.-11. November 2017, Innsbruck

<http://www.updategastro-stoffwechsel.at/>

---

## ÖGES - Termine zum Vormerken 2018:

**Erster Mediterraner SCHILDDRÜSENKURS**

28.April-04.Mai 2018, Sorrent, Italien

<http://www.schilddruesengesellschaft.at/erster-mediterraner-schilddruesenkurs-2018>

**23. JAHRESTAGUNG DER ÖGES**  
gemeinsam mit der Austrian  
Neuroendocrine Tumor Society

**5.-6. APRIL 2018**  
**REDOUTENSÄLE, LINZ**

**7. KLINISCHER ENDOKRINOLOGIE-INTENSIVKURS**  
8.-11.11.2018  
SCHLOSS SEGGAU

---

## Internationale Termine

**ENDO 2018**

17.-20. März 2018, Chicago Illinois

<https://www.endocrine.org/endo-2018>

**ECE 2018**

19.-22. Mai 2018, Barcelona, Spanien

<https://www.eso-hormones.org/events-deadlines/european-congress-of-endocrinology/ece-2018/>

Weitere Termine finden Sie hier: <http://www.oeges.at/termine/>

ao. Univ. Prof. Dr. Michael Krebs  
Redaktion: [endogramm@oeges.at](mailto:endogramm@oeges.at)